FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE N° 980

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe FRANCESCHINI

né le 15 mars 1935 à POGGIO MIRTETO (Italie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTOXICATIONS PAR DOSES MASSIVES DE DERIVES PYRAZOLES

Président : M. Michel GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe FRANCESCHINI

né le 15 mars 1935 à POGGIO MIRTETO (Italie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTOXICATIONS PAR DOSES MASSIVES DE DERIVES PYRAZOLES

Président : M. Michel GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er **ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE**
2e **ASSESSEUR** . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.)
Anesthésiologie	GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Bactériologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Biochimie médicale	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Carcinologie	PLAS (F.)
Dermato-Syphiligraphie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Electro-Radiologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Hématologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Histologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Hydrologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hygiène	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Maladies infectieuses	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Médecine légale	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine du travail	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Neuro-chirurgie	ALBAHARY (C.)
Obstétrique	PERTUISET (B.)
Ophtalmologie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

qui sera toujours pour moi un exemple de bonté, dévouement et abnégation.

Son bon sens m'a permis d'éviter les erreurs et le relâchement dans l'effort tout au long de mes études. Sa vie de labeur acharné a été entièrement consacrée au succès des multiples examens qu'il me fallut préparer.

Je lui dois une reconnaissance perpétuelle.

A mon Père,

toujours gai et heureux de vivre. Il m'a appris combien il est dangereux pour l'esprit de se prendre trop au sérieux, et combien il est dangereux pour l'âme d'être égoïste. Il m'a montré la valeur de la parole donnée et de l'honneur.

A Françoise,

en témoignage de mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538121_0022

Au Professeur M. GAULTIER

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

En témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Au Professeur P. FOURNIER

dont le bon sens, l'esprit critique et l'enseignement si précis, nous ont permis de rejeter loin de nous certains jugements tout faits, et certaines facilités, sources de tant d'erreur.

Au Docteur P. GERVAIS

qui nous a guidé tout au long de ce travail et nous a enseigné l'art d'examiner un malade, tant au point de vue clinique que biologique, en nous montrant l'unité absolue et indivisible que forment ces deux aspects de la médecine.

Aux Assistants, Internes et Collègues Externes
du Service de Réanimation de l'Hôpital Fernand Widal,

en témoignage de ma sympathie.

A mes Maîtres d'Externat :

Docteur CALVET
Professeur BARIETY
Professeur AUBRY
Professeur PIALOUX
Professeur GAULTIER

S O M M A I R E

INTRODUCTION 1

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE 3

OBSERVATIONS PERSONNELLES 4

RAPPEL CLINIQUE 23

PHARMACOLOGIE 27

- Activité pharmacologique
- Métabolisme
- Toxicité
- Accidents thérapeutiques
- Posologie, doses toxiques

DISCUSSION DE NOS CONSTATATIONS EN FONCTION DES DONNEES CLASSIQUES 43

CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES CONCERNANT LES INTOXICATIONS AIGUES 47

CONCLUSION 49

oOo

INTRODUCTION

Les dérivés pyrazolés : Antipyrine, Pyramidon, Phénylbutazone, dans leur utilisation thérapeutique, sont la cause d'accidents très variés mais ceux-ci ne se remontrent qu'au cours des traitements relativement prolongés, à l'exception toutefois des manifestations allergiques. Si l'on tient compte de la large diffusion de ces produits, les accidents sont en fait assez rares.

Les intoxications massives sont différentes dans leur symptomatologie et leurs manifestations, des accidents chroniques,bien que l'on retrouve certains caractères communs.

C'est à l'occasion de trois intoxications aiguës massives traitées dans le service de notre Maître, le Professeur GAULTIER, au Centre Anti-poison de l'Hôpital Fernand Widal, que nous voudrions apporter notre participation à l'étude des effets toxiques de ces drogues.

Il s'agit d'une intoxication accidentelle par antipyrine chez un enfant, et de deux tentatives de suicide, l'une chez un adolescent par ingestion de comprimés d'Optalidon contenant du pyramidon; et l'autre chez une jeune femme par ingestion de phénylbutazone.

Nous décrirons tout d'abord les observations puis après un rappel chimique nous envisagerons les propriétés pharmacologiques de ces drogues.

Ensuite, nous discuterons des rapports entre nos constatations et les connaissances classiques.

Enfin, nous exposerons les conséquences thérapeutiques concernant les ingestions massives, dans l'état actuel des connaissances car il n'y a pas encore d'antidote connu de ces drogues.

oOo

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

NASILOWSKI et collaborateurs rapportent le décès de 5 enfants âgés de I3 mois à 3,5 ans qui prirent par erreur des comprimés à base de pyramidon. Les doses n'excèdaient pas un gramme.

JAUSCH, WOLKART d'une part, et SCHROEDER d'autre part rapportent également plusieurs cas de décès pour des doses semblables.

HERBAULT et PETIT rapportent le décès d'un enfant de quinze mois qui prit par erreur I,50 g de phénylbutazone. Ils rapportent également la guérison; par exanguino-transfusion, d'un enfant de I8 mois qui avait absorbé une dose semblable.

Le Professeur LAPLANE signale un cas d'intoxication aiguë par le phénylbutazone chez un enfant de 3 ans. L'enfant décèda après un coma de plusieurs jours où les manifestations dominantes furent les convulsions (Bull. Soc. Méd. des Hôp. Séance du 3 Mars I962).

Nombreuses sont les publications de décès par utilisation de ces drogues mais elles se rapportent à leur utilisation thérapeutique.et font intervenir un état pathologique antérieur, favorable à l'éclosion de graves accidents.

oOo

OBSERVATIONS PERSONNELLES

LES INTOXICATIONS AIGUES

1 - PAR L'ANTIPYRINE

Un enfant de 9 ans pesant 27 kgs est opéré d'une appendicite, il sort de la clinique bien portant.

Quelques jours après, le I2 mai I95 ,il fait une poussée thermique à 38°, pour laquelle il est hospitalisé de nouveau.

Accidentellement un lavement contenant 30 grammes d'Antipyrine est alors administré à l'enfant.

L'enfant sombre rapidement dans un coma vigil avec convulsions tétaniformes.

Il est alors conduit dans le service de réanimation de l'hôpital Fernand Widal.

L'enfant à l'entrée pèse 27 kg. Il est en coma vigil avec gémissements et plaintes, réagissant aux excitations extéro et nociceptives ; mydriase nette.

TA : I2/6

pouls : I40 régulier, bien frappé

θ : 37°6

Respiration rapide, superficielle, mais régulière.

Il existe quelques éléments cutanés, érythémateux sur le visage en particulier.

Neurologie : état de contracture de type tétanique avec des accès très violents, au cours desquels on note :

- un spasme carpo-pédale avec contracture en extension des membres inférieurs
- cutané plantaire en extension et même extension spontanée figée.
- aux membres supérieurs :
  - av. bras fléchis sur les bras
  - 4 derniers doigts fléchis et contracturés sur le pouce en adduction et opposition.
- face :
  - trismus
  - quelques contractions spastiques des paupières supérieures.

Signes digestifs :

Il fait deux hématémèses

Plusieurs vomissements de sang avaient précédé son admission

Pas de meloena.

Conduite tenue :

Sans attendre les résultats des examens biologiques, en particulier dosage du calcium on pose une perfusion de 500 cc de sérum glucosé à 5°/oo contenant : - 1 vit. K
- 1 gluconate de Ca

et l'on pratique une injection IV de 1 ampoule de gluconate de Ca.

On assiste à une cédation spectaculaire des accès tétaniformes qui diminuent de fréquence et d'intensité.

Bilan biologique :

1 - Acidose très importante :
pH 7,22
RA 20 vol.
pCO_2 49 mmHg

2 - Hyperazotémie : I,25 g

3 - Hypocalcémie : 55 mmg°/oo

4 - Hyperchlorémie

5 - Na et K normaux

6 - 5.200.000 rouges, 20.000 blancs

E.C.G. :
ondes T aplaties
ondes P amples.

Le I3.5.60 :

On pratique une injection I.V. de deux ampoules de gluconate de Ca. et décide l'exanguino-transfusion.

A I h.45 : On met en place une perfusion de 500 cc de sérum glucosé à 50°/oo contenant : 2 ampoules de gluconate de Ca
1 de bicarbonate de Na
1 de Vit. K_1

A 2 h. : exanguino de 4 litres.
Dès le 3è flacon de sang l'enfant commence à reprendre connaissance.
Au 5è flacon l'enfant est sorti du coma, il ouvre les yeux, s'agite et prononce quelques mots.

A la fin : conscience normale
accès tétaniformes disparus
signes de Babinski disparus
TA I2/5
Pouls I30

A 3 h-50 :

3è perfusion de 500 cc glucosé à 50°/oo contenant :
2 gluconates de Ca
1 vit. K_1

et il urine spontanément 55 ml d'urines claires, de couleur normale, sans sucre, acétone ni albumine.

A 5 h. :

L'enfant s'est endormi d'un sommeil entrecoupé d'agitation et de cris ..

TA : I2/4

Pouls : I28

Température : 36°3

Respiration:rapide, régulière

A 8 h. :

Très conscient

Tendance hémorragique au niveau de l'incision cutanée de dénudation de la crosse de la saphène interne.

TA : I2/5

Pouls : I20

Température : 36°7

Neurologie :

Mydriase persistante avec diplopie, pas de Babinski des 2 côtés

Tonus musculaire normal,

Nuque souple

Pas de photophobie , ni de vomissements.

Cardiovasculaire :

Coeur rapide, régulier.

Hydratation normale :

Langue humide, pas de soif.

Tonus des globes oculaires normal, pas de pli cutané.

La calcémie est : 90 mg°/oo

On arrête les perfusions et préscrit 3 g de gluconate de Ca par voie buccale.

Abdomen :

Douleurs abdominales à type de coliques surtout dans la FID.

Vomissements

Une radio d'abdomen sans préparation ne montre rien .

FID douloureuse gargouillante

FIG sensible

Météorisme souple

TR douloureux

Pas de selles émises depuis l'admission.

Le 14.5.60

Pas de fièvre

On pose une sonde rectale

On fait du bepanthène IM contre l'iléus paralytique. L'enfant a de vives douleurs abdominales qui entrainent un état d'agitation entrecoupée d'épisode de somnolence et d'hypotonie musculaire.

Plusieurs vomissements ont lieu.

Une rectoscopie : la muqueuse est couverte de phlyctènes.

Radio-abdomen : aérocolie

Pas de selles émises

Neurologie : hypotonie alternant avec agitation

ROT. abolis.

Biologie : K 3 meq
Cl 94 meq
Na I28 meq
urée 0,55 g
Ca 99 mg

A I3 h.30 :

On perfuse 500 cc de glucosé à 50% avec 4 ClK et 2 poly vit.

A I5 h. :

Lavement 75 cc d'eau + 25 mg hydrocortisone
Température : 36°4
TA I2/8
Pouls I20

A I8 h. :

Dosage de K : I30 mg

L'hypokaliémie est donc très importante et un arrêt du transit peut lui être imputable. On prescrit 3 fois 500 cc de glucose à 50°/oo contenant chacun 2 polyvitamines, 4 ClK.

Le I6.5.60 :

Conscience)
) normales
Neurologie)

Stomatite +++ et plaques de muguet sur les muqueuses bucco-pharyngées on prévoit 4 comprimés de mycostatine/jour.

Abdomen encore un peu douloureux mais émission d'une selle
abdomen souple, plat
FID gargouillante.

Le I8.5.60 :

Bon état

Langue très rouge, l'enduit blanchâtre du muguet, n'existe plus.

Abdomen : FID encore un peu gargouillante et sensible
transit normal
abdomen plat

Les E.C.G.

- du I3 : ondes T petites
ondes P très amples.
- ceux des jours suivants ont le même aspect mais P normal.
- enfin quand la kaliémie est redevenue normale les ondes T sont redevenues normales.

2 - LE PYRAMIDON

Monsieur P... J.J. I8 ans ingurgite dans la nuit du I3.II.I96.. I75 comprimés d'Optalidon. Il est trouvé le matin du I4.II.I96.. sur les berges de la Seine, par la police qui signale la présence de vomissements contenant des débris de comprimés près du malade.

Il arrive dans le service dans un coma profond, avec refroidissement des extrêmités.

A l'examen : le coma est calme mais le malade est secoué de crises épileptiformes à la moindre excitation cutanée, secousses localisées en particulier à l'hémicorps gauche. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs diffusés, polycinétiques ; il n'y a pas de Babinski, de déficit musculaire, ni de signes méningés. Par contre, existe une importante hypertonie avec réactions de type : "décérébration" au pincement du mamelon.

La TA est à I2,5/8.

Un électroencéphalognamme pratiqué montre :

- tracé très actif
- rythme à 9-I0 cycles/seconde
- activité importante, ample rythmique.
- pas d'asymétrie
- la réactivité est abolie, sauf une discrète réaction d'éveil aux stimuli douloureux.

C'est un tracé très actif et irritatif, typique des comas toxiques.

Les antécédents du malades, donnés par ses parents, ne comportent qu'une lithiase rénale ayant entrainé quelques crises de coliques néphrétiques.

Le I6.II.6I

1 - Au cours de la nuit du I5 au I6 :

- persistance du même état de conscience
- pas de chute tensionnelle
- maintien de la position déclive

2 - Examen à 11 H.

Conscience : aucune réaction au pincement
abolition du ref. cornéen

Respiration : la fréquence est de 24 par minute mais régulière

Pouls : I00

TA : II/6

Température : 37°5

Peau : vaso-dilatation plus marquée sur la moitié supérieure du corps. Elle est superficielle, cédant à la pression .
Il existe une ischémie de la face int. des 2 gros orteils.
Toxidermie bulleuse de la taille d'une pièce de 50 centimes
au niveau :
- du coude droit
- de la face dorsale des doigts de la main gauche
- et au niveau des points de pression.

Siège intact

Pas de cyanose.

Appareil respiratoire :

Pharynx normal

Léger encombrement respiratoire traduit par de fins râles bulleux à l'auscultation des deux temps

Coeur : régulier, bien frappé

Abdomen : souple, non météorisé
sans globe vésical.

Urines : 650 cc rouges sans dépôt

Neurologie : hypotonie considérable symétrique
sensibilité disparue
areflexie tendineuse globale
ref. idiomusculaire normal
cut. abd. et rématériens et plantaires (abolis)

Une exanguino-transfusion est décidée et pratiquée le I6.II.6I dans la soirée ; malgré l'injection d'un hémisuccinate d'hydrocortisone, le malade fait une éruption urticarienne.

L'urée après exanguino est à I,05 g.

Le I7.II.6I :

Aucun changement

Même état de conscience

Respiration spontanée régulière

Pas de réponses aux excitations

La vasodilatation cutanée est très importante entrainant une forte rougeur.

Le I8.II.6I :

Amorce de réveil.

Le I9.II.6I :

Réveil

Le 20.II.6I :

Va bien TA I3/7

Pouls 60

Température 38

Les signes cutanés : phlyctènes et zones d'ischémie régressent.

En conclusion :

Coma sévère marqué par =

- l'hypotonie considérable
- encombrement pulmonaire
- atteinte rénale : -hyperazotémie
  -oligurie

avec atteintes hépatiques : hyperglycémie initiale et lésions cutanées.
mais pas d'atteintes des lignées sanguines (aucune agranulocytose
en particulier.

ADMINISTRATION GÉNÉRALE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Nom : P.... Prénoms : J. J. Age : 19 ans Profession

	MOIS								
	JOURS	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	HEURES									
	Température 41° 40° 39° 38° 37° 36° 35°									
SANG	ORIGINE									
	PH			7.50	7.43					
	CO2 TOTAL			26	54					
	PCO2			16 mm Hg	36 mm Hg					
	O2 Hb									
	PO 2									
	HÉMOGLOBINE									
	URÉE		0,80	1,05 g	0,80	0,75		0,65		
	GLYCÉMIE				2,50 g					
	Δc									
	Na		139	139	143	137		139		
	K		3,7	3,6	2,9	3,5		3,4		
	Ca									
	Cl		100	100	98	98		99		
	HÉMATOCRITE									
	PROTIDES		65	65	63	68		65		
	HÉMATIMÉTRIE GR			4,7 10.000	4,3 10.000					4870 000
	HÉMATIMÉTRIE GB			20 800	19 000					14.400
	HÉMATIMÉTRIE PN			88 %	94 %					57 %
	COAGULATION									
	Barbituriq.	50 γ/ml		60 γ	52 γ	40 γ				
	DIVERS Bases Totales		150	150	153	149		149		
URINES	URÉE				30 g ‰					
	GLUCOSE									
	ACÉTONE									
	Na				1,70					
	K				4					
	Cl				0,65					
	CO 3H									
	ALBUMINE									
	CYTOLOGIE									
	barbi.			92 γ	82 γ	50 γ				
	DIVERS									

VOLUME DES URINES 3000 2900 2800 2700 2600 2500 2400 2300 2200 2100 2000 1900 1800 1700 1600 1500 1400 1300 1200 1100 1000 900 800 700 600 500 400 300 200 100

EVOLUTION DES BILANS BIOLOGIQUES

3 - PHENYLBUTAZONE

Madame F.., 28 ans, est envoyée dans le service du Professeur GAULTIER à la suite d'une ingestion volontaire dans un but de suicide de I4 grammes de Phénylbutazone en comprimés.

L'ingestion a eu lieu en une prise le 28.II.I96...

Quelques heures après l'ingestion surviennent de violentes douleurs épigastriques suivies de vomissements abondants, mais pas de coliques ni de diarrhées.

Dans la matinée du 29.II., la malade est hospitalisée semi-comateuse mais réagissant aux excitations ; la tension àst à 8/5. Cet état de forte somnolence cède assez rapidement et la malade se plaint d'épigastralgies intenses, et vomit fréquemment.

Etant donné l'importance de la dose ingérée, la toxicité hépatique et rénale de la drogue (Derobert) une exanguino-transfusion est pratiquée le 29.II à I8 heures. Elle se déroule sans incidents majeurs hormis quelques discrètes manifestations tétaniques, qui cèdent rapidement à l'injection intraveineuse de gluconate de calcium.

Avant l'exanguino les bilans sanguins et urinaires sont :

dans le sang :

urée	: 0,25 g
Cl	: 3,67 g
Prot.	: 67 g.
RA	: 36 vol.
Na	: 3,08 g
K	: I48 meq
BT	: I43 meq
Glycémie	: 0,98 g
pH	: 7,54
Co_2 tot	: 35 vol.
pCo_2	: I8 mmHg

Dans les urines :

Urée	: I0 g°/oo
Albumine	: 0,60 g°/oo
Cl	: I,35 g°/oo
Na	: 0,78 °/oo
K	: I,90 °/oo

Antécédents : - pas d'albuminurie
- 1 F.C.
- opérée d'un kyste ovaire droit.

Le 30.II. :

Consciente
TA : I0/7,5
Pouls : 78
Respiration régulière : I8 par minute
Peau : coloration gris brûnatre uniforme habituelle de la malade
pas de signes de vasodilatation.
Poumon)
) RAS
Coeur)
Neurologie : Rot vifs, symétriques
pas de Babinski
Urines : rouges 500 cc
Abdomen : discrètes douleurs épigastriques; tension des abdominaux sans douleurs provoquées, mais sensibilité douloureuse de la région hépatique exagérée par la pression. La malade émet une selle noirâtre.
ECG : RAS
On traite par :
glucose à I50°/oo
vit. K
et ClK

Les antibiotiques type pénicilline sont supprimés car la phénylbutazone inhibe leur excrétion.

Une clearance de l'urée est pratiquée et se montre normale.

Le I.I2 :

Pas de selles

Urines : 250 cc rouges mais ne contiennent plus d'albumine

TA : I0/6

Pouls : 96

Dans la soirée du 30.II, la malade ressent une augmentation des douleurs épigastriques, suivies de nausées, puis de vomissements bilieux.

Le I/I2, persistent des douleurs épigastriques et un état nauséeux, avec 1 vomissement bilieux.

On ne note qu'une discrète coloration bleu cyanique des lèvres, la recherche de méthémoglobine n'en trouve que 0,I0 g.

Peau : pas de vasodilatation
pas d'escarrifications
empreinte érythémateuse polycyclique de la face antérieure du genou gauche.

Coeur, poumons : RAS

Abdomen : région hépatique très sensible
tension des abdominaux
douleurs diffuses spontanées et provoquées de tout l'abdomen et des fosses lombaires.

Neurologie : réflexes vifs, symétriques
réflexes idiomusculaires peu nets.
pas de modifications de la force musculaire pas de Babinski.
Par ailleurs on note un discret oedème malléolaire.

ECG : normal

Taux prothrombine : 89%

TTH	T 2,30	4,45	9,I5
	M 3,I5	8	I8,45

2.I2 :

Pas de selles
Urines 450 cc rouges foncées
TA : I0/7
Pouls 80
Température 37°2
Peau : RAS (pas de subictère)
Coeur-poumons : RAS
Neurologie : ROT présents
signes de Babinski indifférents
Abdomen : tension persistante des abdominaux mais les douleurs diffuses ont disparues.
La matité hépatique encore très sensible a diminuée, la hauteur n'est plus que de 4 travers de doigt au lieu de 6 au début.
L'état nauséeux a disparu et les selles réapparaissent.

Bilans :

Méchémoglobine 0,I0%
Hémoglobine I3,50 g

TTH	T 2,I5	4,30	3,I5
	M 3	6,30	I6,45

Prothrombine 76%
Bilan hépatique du 30.II : urée 0,40
bilirubine : I5 mg°/oo

Le 3.I2 :

Diurèse I,9 l
mais dans l'après-midi se plaint de maux de tête.
La coloration bleutée des lèvres disparait en même temps qu'apparait une pâleur des conjonctives.

Le 4.I2

EG : satisfaisant

Pas de subictère

Ni cyanose

Diurèse 2,I00 l

Le 5.I2.6I

Grande lassitude

Somnolence

Conscience normale

TA : I0/6

Pouls : 90

Rythme respiratoire : I2/Min.

Coeur : bruits assourdis à la pointe éclat de B_2 à la base

Poumons : RAS

Neurologie : réflexes vifs.

Peau : RAS

Diurèse : 3,5 l

Le bilan hépatique du 4 est normal.

ADMINISTRATION GÉNÉRALE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE À PARIS

Nom : | Prénoms : | Age | Profession : | Adresse :

MOIS: Décembre / Novembre

JOURS	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HEURES																
3,500 l. — Température																
SANG — ORIGINE																
PH	7.54	7.47	7.49			7.42										
CO_2 TOTAL	35	38	51			38										
PCO_2	18	23	24			25,5										
O_2 Hb																
PO_2																
HÉMOGLOBINE			13.50													
URÉE	0.25	0,40	0.40	0.25		0.10	0.10	0.10	0.20		0,30				0.95	
GLYCÉMIE		2.05				2g	0.75	1.05	0,80							0,75
Δc																
Na	3.05	3,22	3.15	3,15		3,20	3,20	3,10	3,12	3,10	3.10				3.15	
K	148	134	155 190	188 185		165 190	185	166	165	170	167				170	
Co			89	83												
Cl	3.67	3.76	3.70	3,70		3.77	355	3.52	3,53	3,62	3,71				3,62	
HÉMATOCRITE				40%		43%										
PROTIDES	67	65	61	60		58	63	65	65	67	65				65	
HÉMATIMÉTRIE — GR	4875.000			4.120.000	3940.000					3690 000	3.600 000					
GB	10.000			8080	110.000					7250	8.400					
PN																
COAGULATION Prothrombine		60%	66%	76%		68%	88 %			100 %						75 %
BT	143	150	147	143		150	150	146			146				145	
DIVERS	bilirubine	15mg		58 mg		5 mg							fer sérique		80 γ	5 g
acide urique				10 mg		11 mg	21 mg								35 mg	
URINES — URÉE	10g °/₀₀		22 °/₀₀			2 °/₀₀	2,25 °/₀₀		4 °/₀₀	20,25 °/₀₀						
GLUCOSE																
ACÉTONE																
Na	0.75	1.50	1	1,65		180	2		2.10	1.9	0.75				2.7	
K	1.90	3.6	2.95	1 70		1,30	1.35		1.60	3.6	5.25				1.6	
Cl	1.35	1.55	1.10	2.30		3.55	3.35		2.15	4.5	3 13				0.9	
CO_3H																
ALBUMINE		néant		0												
cytologie CYTOLOGIE		néant		230 mg												
DIVERS																

VOLUME DES URINES: 3000, 2900, 2800, 2700, 2600, 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100

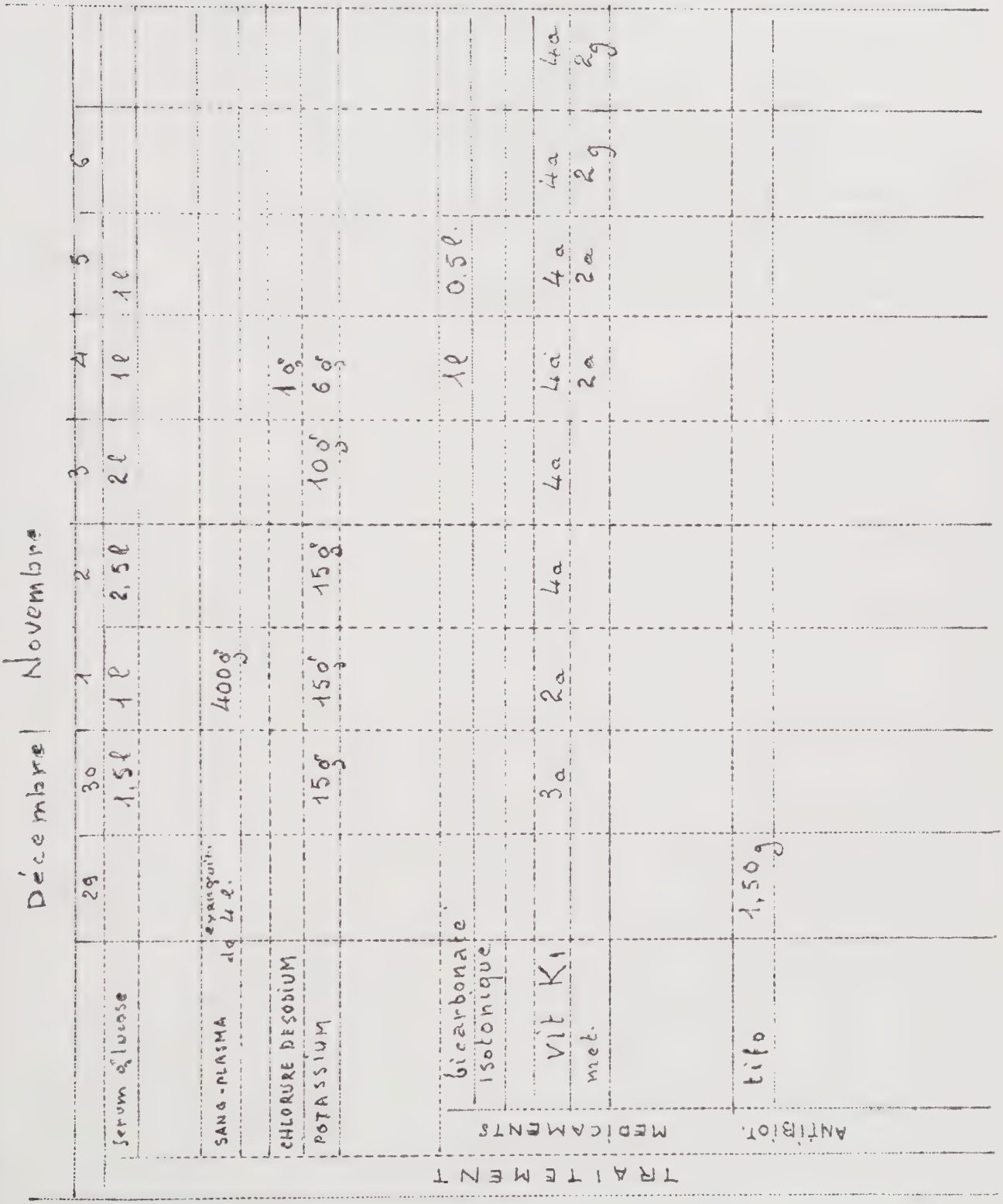
Température: 41°, 40, 39, 38, 37°, 36, 35°

EVOLUTION DES ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES DE SURVEILLANCE.

EVOLUTION DES TESTS INFLAMMATOIRES ET TAUX DE PROTHROMBINE

	DATES :	30-II-I96	4-I2-I96	I4-I2-I96
	Bilirubin. Tot.	I5 mg.	5 mg.	5 mg.
	"Benz. extrac.			
	Cholestérol tot.	I,80 g.	I,60 g.	I,75 g.
TRAVERSEE	Phosphatase alc.			
RETENTION	B.S.P.			
	Galactosurie prov.			
	Prothrombine	60 %	68 %	75 %
		65 g.	58 g.	
FONCTIONS	Ammoniémie			
CELLULAIRE	Albumine			
	Alpha I			
	Alpha 2			
	Béta			
TESTS	Gamma			
INFLAM-	Gross	3,20	3,65	4
MATOIRES	Hanger	++	++	+
	Kunkel	44 div.	42	54
	Thymol	2 div.	6	I6
TESTS DE	Transam. SGOT	20 u.		
CYTOLYSE	Transam. SGPT	20 u.		
	Fer sérique			80

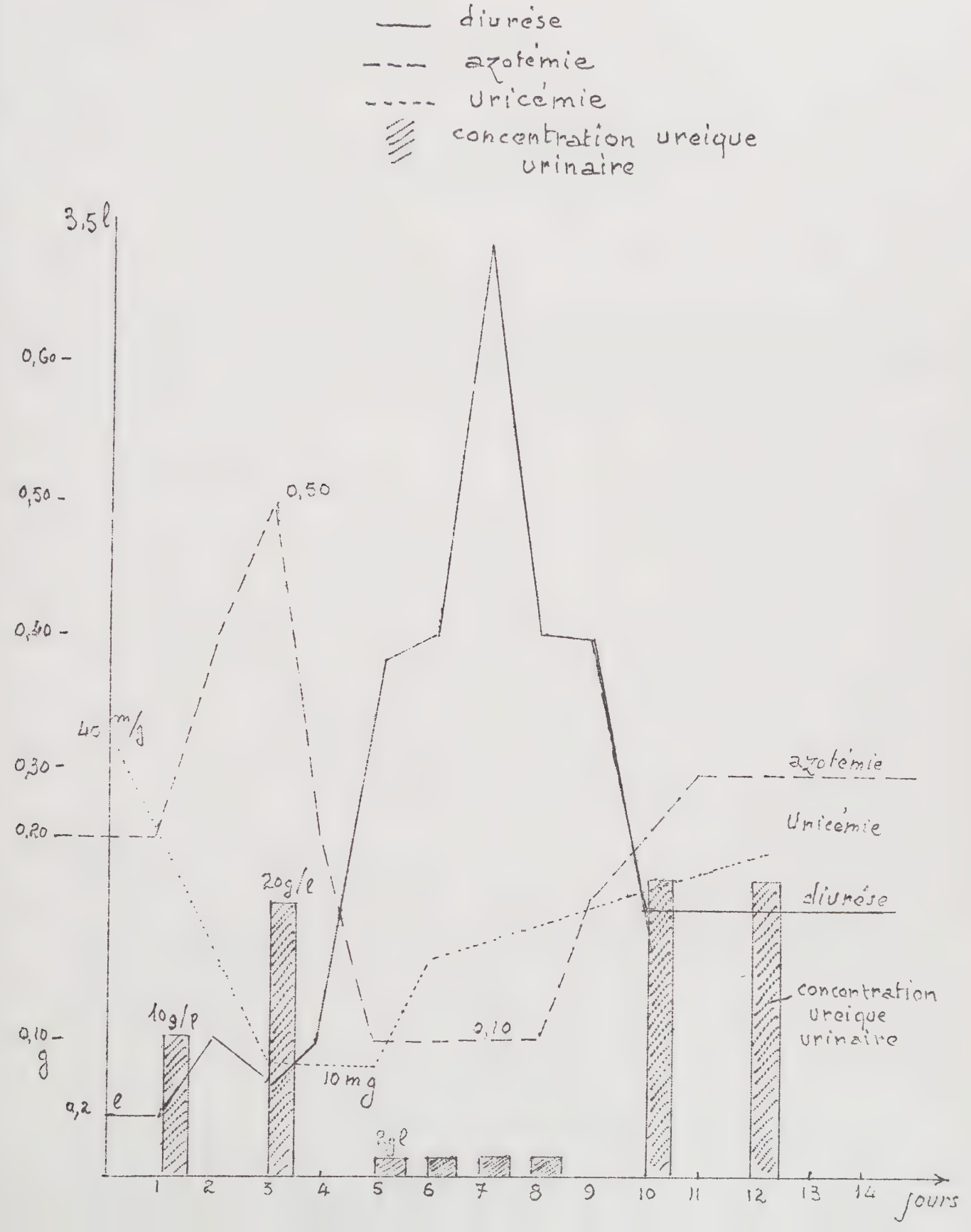
Le traitement comporta : diète absolue pendant 8 jours , perfusions, rééquilibrations ioniques exanguino-transfusion.



En conclusion il faut noter comme particularités :

- importance et durée du syndrome douloureux épigastrique
- longue durée de l'alcalose gazeuse ,
- l'atteinte hépatique a été avant tout fonctionnelle, car les transaminases et le fer sérique sont restés normaux. Seul le taux de prothrombine a été abaissé, mais il faut alors invoquer l'effet directement antivitamine K de la phénylbutazone.
- l'atteinte rénale fonctionnelle a été très importante, l'oligurie très marquée et prolongée et malgré cela l'azotémie n'a pas été élevée. La concentration uréique urinaire s'effondra au moment de la reprise de la diurèse. L'uricémie fut très abaissée.

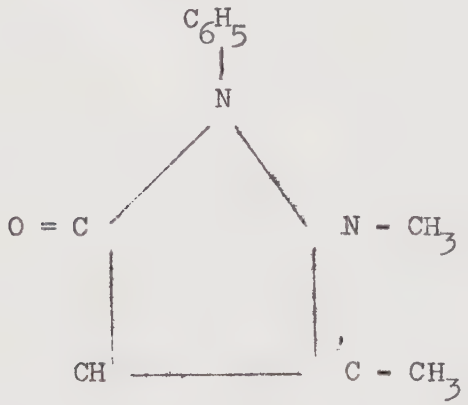
Evolution des faits les plus marquants



RAPPEL CHIMIQUE

L'antipyrine a été introduite dans la thérapeutique en 1884 par KNORR qui la synthétisa en condensant la phénylhydrazine avec l'acétylacétate d'éthyle: il obtint une hydrazone qui cyclisée et méthylée est l'antipyrine.

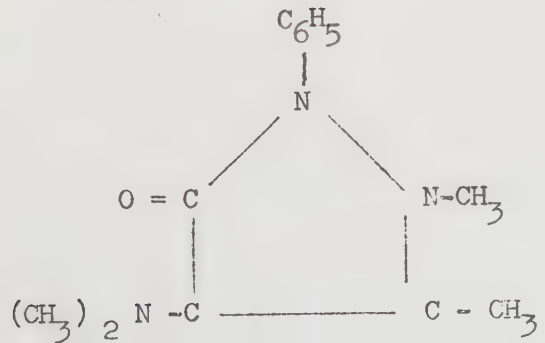
Sa formule est :



elle est très soluble dans l'eau.

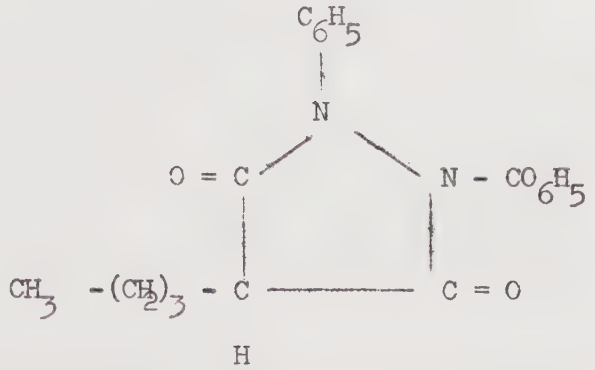
L'aminopyrine fut introduite quelques années plus tard, en 1896 par KNORR et STOLTZ.

Sa formule :



La phénylbutazone fut synthétisée en Suisse par STENZL en 1946.

Sa formule :

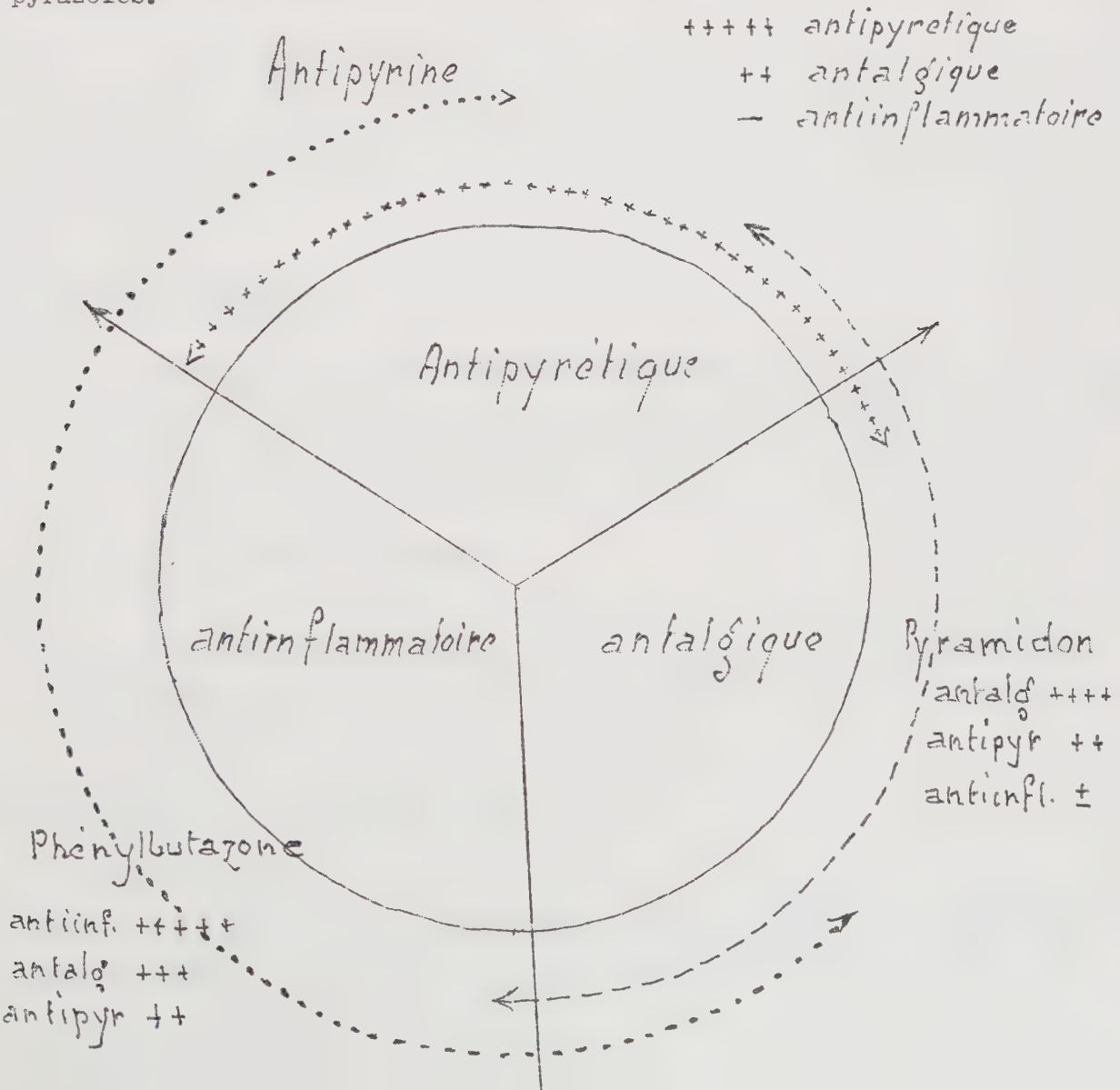


Dans ces trois corps nous retrouvons donc le même noyau pyrazole.

oOo

PHARMACOLOGIE

Un schéma indiquera les activités respectives des principaux dérivés pyrazolés.



A - L'ANTIPYRINE

1 - Action antithermique (5)

L'antipyrine est la plus active, le pyramidon l'est un peu moins, au même titre que la phénylbutazone, leur activité s'exerce par le même mécanisme.

Ils n'influencent pas la température des sujets normaux, car ils ne réduisent pas la production de chaleur, ils augmentent les pertes par vasodilatation cutanée. Cette dernière apparait même si la température est normale ; dans ce cas les processus d'homéostasie interviennent pour rétablir l'équilibre.

Par ailleurs ils entrainent un appel d'eau tissulaire : la volémie est ainsi notablement augmentée, entrainant une abondante sudation, et une hyperventilation. D'importantes quantités de calories sont ainsi perdues.

2 - Action analgésique :

Elle existe mais est peu importante, beaucoup moins nette que pour le pyramidon. Cette action est une conséquence de la dépression directe des centres hypothalamiques de la douleur.

3 - Autres effets de l'antipyrine :

Cette drogue agit également comme anesthésique locale et antiseptique. Elle freine la diurèse, est antagoniste de la vitamine K. Elle n'est pas uricosurique.

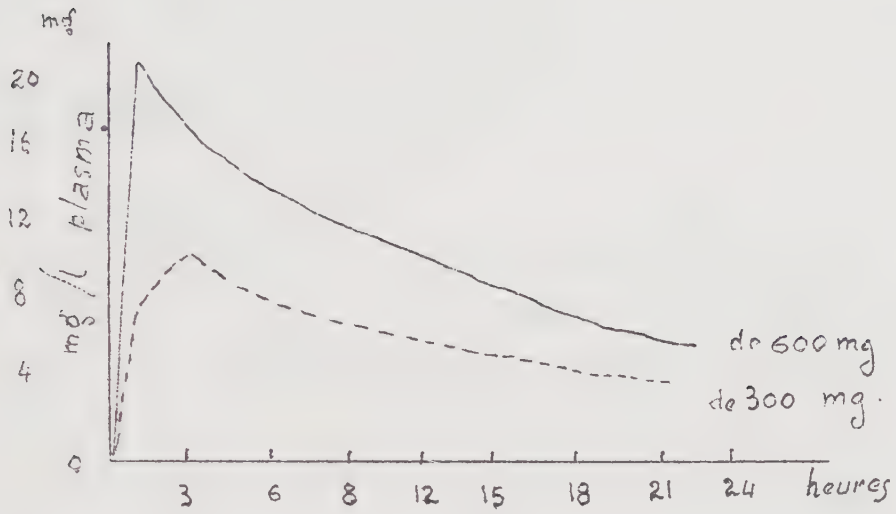
4 - Métabolisme de l'antipyrine (23)

a - Absorption

Après ingestion d'une dose unique, l'absorption digestive est presque totale, il n'en est retrouvé dans les excréta que 0,1%

de la dose. Le taux sanguin maximum est obtenu en 2 heures.

Taux plasmatique d'antipyrine après ingestion



b - Distribution dans le corps :

L'antipyrine diffuse très rapidement dans tout l'organisme, même les méninges. La concentration est sensiblement la même dans tous les tissus (d'où méthode de mesure de l'eau totale).

c - Destruction :

Très lente au niveau du foie, à raison de 6% à l'heure de la dose ingérée après transformation en 4 hydroxyantipyrine qui se trouve être ensuite très rapidement glycuroconjugués au niveau du foie.

d - Excrétion :

Elle est avant tout urinaire et une partie par les sueurs. Dans les urines 5% sont retrouvés sans modifications de la formule chimique, et 32 à 35% de la dose sont retrouvés sous forme glycuroconjuguée, sauf chez les nouveaux-nés, car leur foie ne peut pas encore former de glycuroconjugaison.

L'alcalinisation des urines augmente et accélère l'élimination urinaire.

Pour de fortes doses les urines sont rouges.

5 - Méthodes de recherche (5I)

Dans les urines :

- IO cc urines + qq gouttes ac. sulfuriques
  + X gouttes de perchlorure de fer

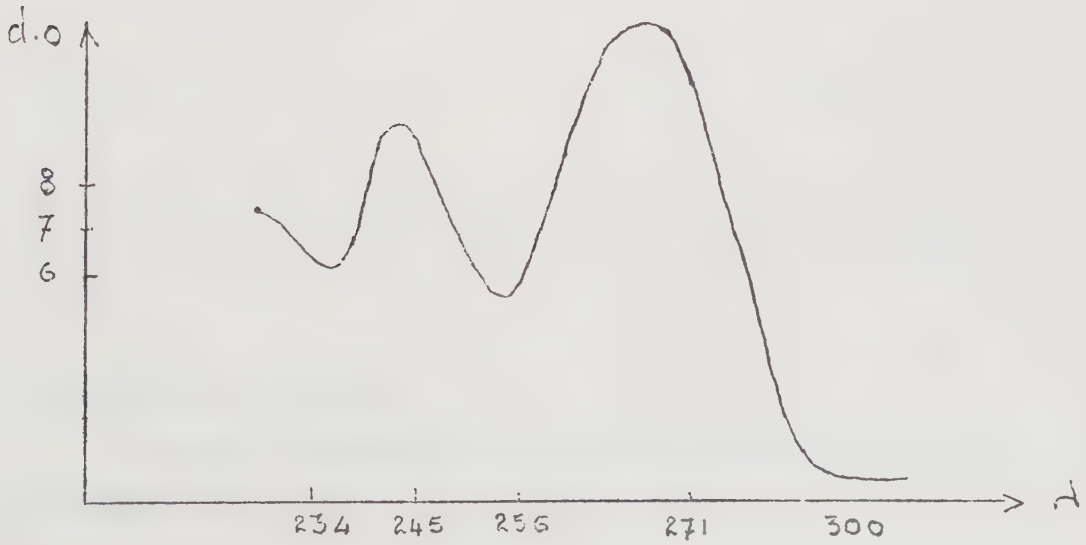
Il doit apparaitre une coloration rouge brun.

- IO cc urines + qq gouttes de solution iodoiodurée
  + X gouttes d'ac. sulfuriques

Dans le sérum :

c'est la spectrophotométrie qui est utilisée, dans la mesure où le malade n'a pas ingéré d'autres drogues. (Thèse de J. GARAT I96I Paris).

Il existe deux maxima d'absorption pour 245 et 271 λ.



6 - Toxicité (accidents thérapeutiques)

a - Accidents cutanéo-muqueux -(7, 27, 55)

Des érythèmes sont fréquents, simulant l'érythème polymorphe, siégeant sur le dos des mains, le visage comme nous l'avons constaté à l'entrée de notre petit intoxiqué.

De grandes bulles peuvent apparaitre soulevant l'épiderme, ou les muqueuses digestives où elles crèvent rapidement créant des érosions (cas de notre intoxiqué qui présenta des érosions rectales).

Des plaques cyanotiques peuvent se développer sur la verge en particulier, et BROCQ a signalé un cas d'eruption érythémato-pigmentée fixe.

b - Tube digestif

Douleurs abdominales diffuses et localisées, coliques, troubles du transit ont été signalés (cas de notre intoxiqué).

c - Rein :

L'oligurie est fréquente favorisée par l'accroissement des pertes d'eau cutanée et pulmonaire. Des oedèmes se développent mais siegeant électivement au niveau des lésions cutanées et muqueuses (DEROBERT).

d - Système nerveux :

De faibles doses entrainent une sédation , mais de fortes doses donnent convulsions, vertiges, délires, crises tétaniformes.

e - Système cardiovasculaire :

Les fortes doses seules conduisent à l'hypotension et au collapsus.

f - Equilibre humoral :

L'excitation des centres entraine une hyperventilation, laquelle est suivie d'alcalose gazeuse.

Dans le cas de notre observation l'enfant ayant été examiné, après déjà un jour de coma, un état d'acidose sanguine s'était développé dû probablement à l'encombrement bronchopulmonaire (qui n'assurait plus l'élimination du CO_2 comme le prouve la $p\,CO_2$ à 49 mm de Hg) et aux troubles de l'élimination rénale comme le prouve l'élévation de l'urée à I,25 g.

B - L'AMIDOPYRINE

1 - Antithermique :

mais moins que l'antipyrine elle entraine cependant également une importante vasodilatation cutanée.

2 - Analgésique :

très fortement analgésique, par dépression directe des centres hypothalamiques de la douleur et par action directe sur la conduction des fibres nerveuses (utilisation en injection locale par les chirugiens-dentistes).

3 - Métabolisme :

a - Absorption :

Le tube digestif assure une absorption excellente puisqu'on en retrouve à peine 2% dans les selles, après ingestion d'une dose unique.

L'absorption est rapide, le taux sanguin maximum est atteint en 2 heures, et ne diminue que de IO à 30% à l'heure selon les individus.

b - Destruction :

Elle est assez rapide, douze heures après l'absorption il n'en reste que très peu dans le sang.

c - Métabolisme (23)

Une très faible quantité est excrétée sans modifications dans les urines. La majeure partie eat transformée en 4 amino-antipyrine laquelle est acétylée en N-acétyl 4 amino-antipyrine Ces deux métabolites sont retrouvés dans les urines.

Une faible partie est transformée en 4-hydroxyantipyrine qui sera conjuguée avec l'acide glycuronique ou sulfurique avant d'être éliminée dans les urines.

d - Répartition dans les tissus :

Les concentrations sont sensiblement les mêmes dans tous les tissus, proportionnelle. à leurs tenœur en eau.

Mais les métabolites sont liés aux protéines de l'organisme dans la proportion de I5 à 20% pour l'aminopyrine et la 4 amino. antipyrine alors que la Nacétyl 4 aminoantipyrine n'est liée aux protéines que dans des proportions négligeables.

4 - Méthode de recherche (23)

Les urines acidifiées sont additionnées de Nitrite et de Na et d'α- naphtol : il se forme une coloration jaune clair témoin de la présence de 4-aminoantipyrine.

Les urines chauffées à 100° après acidification et addition de Nitrite de Na et d' α- naphtol prennent une coloration jaune foncé, témoin de la présence de N acétyl 4 aminoantipyrine.

5 - L'excrétion (23)

se fait avant tout par les urines en :

- pyramidon de formule non modifiée
- 4 aminoantipyrine dont l'oxydation à l'air entraine la coloration des urines en rouge
- N acétyl 4 aminoantipyrine et une partie sous forme conjuguée à partir d'un des métabolites :la 4 hydroxyantipyrine.

L'alcalinisation des urines favorise l'élimination rénale du toxique sous forme non modifiée.

6 - Toxicité (Accidents thérapeutiques)

a - phénomènes généraux : (1)
sont fréquemment observés malaises, céphalées, agitation, fébricule.

b - Accidents cutanés (109)
Ils sont du même type que pour l'antipyrine soient : herpès labial, érythèmes, vasodilatation, bulles et érosions des muqueuses.

c - Tube digestif :
Des douleurs et coliques avec troubles du transit ont été signalés.

d - Rein :
L'aminopyrine est antidiurétique (FABRE et FALBRIARD) (2) (20). La prise de poids est cependant peu importante. Les

épreuves rénales montrent une faible diminution du filtrat glomérulaire, mais surtout une exagération des réabsorptions tubulaires. Cette action s'épuise sous traitement , ce qui prouve bien que le rein n'est pas lésé, car le primum movens de cette action est d'origine hypothalamique. En effet un lapin sans hypothalamus n'est pas sensible à cette action antidiurétique. Il n'y a par ailleurs aucun parallélisme avec le mode d'action des corticoïdes , car l'élimination des 11 oxystéroïdes et I7 hydroxycorticoïdes n'est pas modifiée. L'action antidiurétique s'exerce donc au niveau du tubule rénale comme semble le prouver l'antagonisme qui existe entre diurétiques mercuriels et dérivés pyrazolés et la baisse de l'excrétion tubulaire du PAH.

e - Accidents sanguins:(I2),(I7), (3I), (36), (58), (97 bis)

Il s'agit soit d'une action toxique directe sur la moelle; plusieurs séries sont alors lésées, ou d'une action toxique sur les éléments circulants : une série sanguine uniquement est lésée (J. BERNARD, BINET, NEYEAU).

On invoque un mécanisme allergique comme semble le prouver l'augmentation dans la moelle des plasmocytes et lymphocytes, et dans le plasma l'augmentation des α_2 et γ globulines. L'observation d'HALPERN et coll. chez un malade qui faisait un collapsus avec grande éruption urticarienne ou oedème de Quincke à chaque prise de médicaments contenant du pyramidon le prouve également.

C - LA PHENYLBUTAZONE

1 - Propriétés pharmacologiques

a - Anti-inflammatoire

C'est sa propriété dominante de laquelle découlent en partie les autres propriétés antalgique et antipyrétique, mais en partie

seulement car elle est également antalgique par action directe sur les centres de la douleur et antipyrétique par discrète vaso-dilatation cutanée.

Cette activité anti-inflammatoire dépend pour beaucoup mais non exclusivement de sa puissante réaction uricolytique et uricosurique. Ses propriétés uricosuriques ne sont en fait pas constantes, par contre elle abaisse toujours l'uricémie (YU, SCROTER et GUTMAN)

Elle est également antihistaminique. Ces diverses propriétés la rapprochent des corticoïdes, mais par un mécanisme d'action très différent. En effet si, comme les corticoïdes, elle abaisse le taux de l'ascorbémie dans les surrénales, (ARON), elle n'entraine pas, au contraire de corticoïdes, de modifications dans l'excrétion des stéroïdes urinaires, dans le métabolisme hydrocarbone, ni de l'éosinophilie sanguine.

b - Antithermique et antalgique :

Ces deux propriétés correspondent à une action directe hypothalamique, mais sont aussi une conséquence de son pouvoir anti-inflammatoire.

2 - Antidiurétique : (8), (25 bis), (38), (44), (45), (107), (112), (114)

Elle entraine une rétention de Cl et de Na, par exagération des réabsorptions tubulaires sans mddifications des fonctions glomérulaires.

L'azotémie peut être augmentée (79), (80).

En fait cette activité sur le tubule rénal s'épuise sous traitement, et ces modifications ne s'observent qu'en début de traitement et dans les absorptions massives, où l'oligurie et les oedèmes sont la règle.

3 - Autres propriétés (28)

a - Anticoagulante (IOI)

Elle exerce un antagonisme vis à vis de la vitamine K : elle a une toxicité hépatique lésant la fabrication par le foie de prothrombine. Enfin elle prolonge l'action des anticoagulants.

b - Métabolisme de l'iode :

Pendant l'administration de phénylbutazone l'iode I3I est peu fixé par la thyroïde.

c - Hématopoïèse :

L'action toxique s'exerce directement sur la moelle, mais elle ne touche pratiquement que thrombocytes et granulocytes.

d - Effet retard :

Sous l'action de la phénylbutazone certaines substances sont éliminées plus lentement qu'à l'état normal. C'est le cas de la morphine, codéine, pénicilline, acide PAB et de l'aspirine.

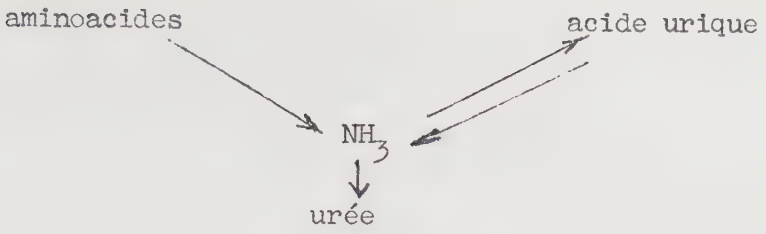
e - Métabolisme purique : (I5), (86), (99)

L'urícémie est toujours abaissée, l'uricosurie n'est augmentée qu'en début de traitement.

Le taux d'acide urique globulaire baisse toujours, coïncidant avec une amélioration clinique chez les goutteux (79).

Dans le cas de l'intoxication par la phénylbutazone, nous avons constaté une baisse considérable de l'uréogénèse, de l'uricémie mais une élévation , au début, de l'uricosurie.

A ce propos, nous rappellerons les voies métaboliques de l'uréogénèse et de l'uricogénèse (GARFIELD, DUNEAN : Diseases of Metabolism).



Normalement, il existe un équilibre entre ces voies. Chez le goutteux l'uricogénèse prédomine. Chez notre intoxiquée, l'uréogénèse a été bloquée au moins en partie pendant que l'uricogénèse se poursuivait accompagnée d'une forte élimination urinaire d'acide urique.

4 - Métabolisme :

a - Absorption :

Pratiquement totale per os, 2% seulement de la dose administrée se retrouvent dans les selles. L'absorption est beaucoup plus rapide per os que par voie intra-musculaire (22).

b - Répartition, taux plasmatique (22)

La proportion de phénylbutazone est plus grande dans le sang que dans les tissus, car elle se fixe sur les protéines plasmatiques, 98% d'une dose administrée sont fixés sur les protéines plasmatiques.

Ainsi les taux maxima de phénylbutazone se trouvent dans le plasma, ensuite des taux inférieurs se trouvent dans le foie et les reins. Les autres organes en fixent très peu.

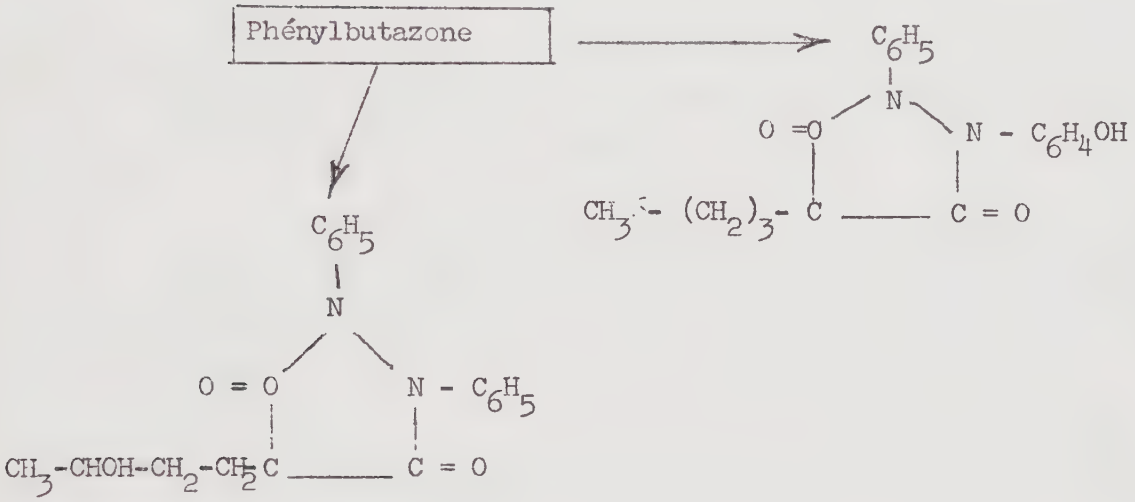
c - Métabolisme : (22), (25 bis)

La demi-vie du produit dans le plasma est de 72 heures. On explique cette lente disparition d'une part par sa fixation sur les protéines qui la protège des processus métaboliques et d'autre part par sa très lente élimination urinaire

Elle est cependant transformée en deux métabolites retrouvés dans les urines.

Le métabolite I comporte (25 bis) une fonction phénol et le métabolite II comporte une fonction alcool.

Le métabolisme peut être ainsi schématisé :



d - Elimination (AJM décembre I960 GUTMANN et coll)

Très lente : I% de la dose absorbée, sont retrouvés par jour dans les urines.

Or le pKa de la phénylbutazone est de 4,5, et dans les conditions normales d'acidité urinaire la quantité excrétée par les tubules rénaux est très faible.

Si les urines sont alcalinisées, il y a alors augmentation du taux d'excrétion et les expériences de GUTMANN et coll. ont montré qu'il existait alors une sécrétion tubulaire de la drogue.

L'élimination sera donc favorisée par l'administration d'agents alcalinisants. Or le bicarbonate de Na, ne peut être

utilisé sans danger en raison de l'oligurie. Par contre il est certainement possible de le remplacer par du THAM, que nous ne possédons pas encore, malheureusement.

Il est intéressant de rappeler que d'une manière générale, l'élimination rénale des corps acides est d'autant plus rapide que leur pH , ou plutôt leur pKa est plus bas. Ainsi la phénylbutazone a un pKa de 4,5, elle est de ce fait fortement réabsorbée par le tubule distal ; le G 30.249 dont le pKa est de 2 est par contre très fortement et rapidement éliminé, car il n'est pas réabsorbé par le tubule distal.

Or l'alcalinisation transforme un acide faible, c'est à dire peu dissocié, en acide très dissocié. Les ions H sont captés par le corps alcalin injecté, que ce soit du bicarbonate de Na ou du THAM.

Le produit se trouve ainsi ramené aux mêmes conditions d'élimination qu'un acide fort.

Il existe d'autres mécanismes pour faciliter l'élimination, mais ils sont lents à se produire ; ils aboutissent de même à rendre un corps plus acide donc mieux éliminé. Ce sont les oxydations, les glycuroconjugaisons et les sulfoconjugaisons. Ils se produisent, bien sûr, pour les dérivés pyrazolés, mais ils sont très lents, et en particulier pour la phénylbutazone , la glycuroconjugaison est très peu importante.

e - Méthode de recherche : (22)

On ajoute à 1 à 3 ml de plasma ou d'urine, 0,5 ml de 3 N Hcl puis 20 ml d'héptane. Le tout est agité pendant 30 minutes puis centrifugé.

On prélève I5 ml de la phase héptane à laquelle on ajoute 5 ml de 2,5 N NaOH ; on agite pendant 5 minutes et centrifuge.

La phase organique est éliminée, et l'on mesure l'absorption des rayons ultra-violets au sepctrophotomètre. Le maximum d'absorption est à 265 μ .

Il ressort de l'étude pharmacologique que ces produits avant d'être éliminés doivent être oxydés, pour être ensuite glycuroconjugués. Et il est possible de dresser le tableau suivant.

	ANTIPYRINE	PYRAMIDON	PHENYLBUTAZONE
quantité excrétée sans modification	5%	3%	I%
métabolites retrouvés dans les urines	4 hydroxyantipyrine	4 aminoantipyrine , puis : Nacétyl 4-aminoantipyrine et une faible partie est transformée en 4-hydroxyantipyrine qui sera conjuguée	métabolite I (fonction phénol) métabolite II (fonction alcool)
Glycuroconjugaison	++	++	±
activation de l'excrétion, sans modification de la formule par alcalinisation	+++	+++	+++

5 - Toxicité (accidents thérapeutiques)

a - Troubles généraux (34), (39)

Insomnies, palpitations, céphalées, vertiges ont été décrits.

b - Troubles cutanéo-muqueux (35)

Ils sont très variés, allant du simple prurit à l'érythrodermie et aux urticaires géants.

c - Troubles sanguins (I4), (43), (60), (76), (77).

A dose élevée une thrombopénie est presque constante, pouvant déterminer l'apparition d'un purpura hémorragique ou des hémorragies graves.

Las granulopénies sont fréquentes, l'agranulocytose redoutable mais plus rare : COSTE ne signale qu'un cas d'agranulocytose pour 2000 malades traités.

d - Troubles hémorragiques :

Ce sont avant tout des hémorragies digestives (IO), (11), (16), (42), hormis les cas de purpura thrombopénique. Elles sont dues chez le rat (ARON) à des microulcérations très hémorragiques. Chez l'homme, il y a à la fois une forte irritation locale, une baisse de la résistance des capillaires par la chute de l'ascorbémie , et des phénomènes d'irritation du type REILLY (HILLEMAND) car les hémorragies s'accompagnent d'oedèmes sous-muqueux et vaso-dilatation.

Nombreux sont les cas d'hémorragies digestives rapportés dont un bon nombre suivis de décès (BENSTEAD...)

e - Troubles digestifs (65), (85)

Douleurs et coliques ont été signalées, mais aussi chute de l'acidité gastrique histamino-résistante (ARON). Des ulcus gastriques ont été réactivés.

f - Troubles hépatiques : (29), (40), (47), (83), (87).

Les ictères apparaissant en cours de traitement ne sont pas rares. Ils évoluent sous le masque d'une hépatite virale, et sont en général bénins. ENGLEMANN a cependant signalé un cas d'ictère suivi de cirrhose.

g - Troubles rénaux : (I3), (38), (44), (45), (70), (80), (I07), (II2)

L'élimination des électrolytes et de l'eau est perturbée par réabsorption exagérée de Cl. et de Na ; le mécanisme est le même que pour le pyramidon (FABRE, FALBRIARD) ; mais ici la prise de poids est plus importante, et des oedèmes ont été fréquemment observés. DE SEZE en rapporte I7 cas dont un cas d'oedème aigu du poumon.

Le rein peut être lésé avec apparition dans les urines de cylindres, albumine et élévation dans le sang du taux de l'urée.

TOUSSAINT et BRAUMANN signalent des cas d'anuries.

D - POSOLOGIE, DOSES MAXIMA

1 - ANTIPYRINE

0,05 à 0,I0 g jusqu'à 30 mois
0,05 g par année d'âge jusqu'à I5 ans
1 g par 24 h. pour les adultes
les doses maxima pour adulte sont de 1 g par prise, et 4 g par 24 h.

2 - PYRAMIDON

à ne pas donner en dessous de 30 mois 50 cg à 1 g par jour
les doses maxima sont de 0,50 g par prise et de I,50 g par 24 heures.

3 - PHENYLBUTAZONE

à ne pas utiliser endessous de 2 ans , de 3 à I2 mg par kg de poids et par jour. Enfant : 0,005 à 0,008 g par jour et kilog de poids.

oOo

DISCUSSION DE NOS CONSTATATIONS EN FONCTION DES CONNAISSANCES CLASSIQUES

1 - Toxicités comparées (dose unique massive)

	ANTIPYRINE	PYRAMIDON	PHENYLBUTAZONE
Coma	+++	++	±
Phénomènes convulsifs	+++	++	+
Aréflexie tendineuse	Variable en fonction de la profondeur du coma et du taux sanguin de K.		
Hyperventilation	++	+++	++
Eruptions	+	+++	±
Hypotension	±	±	±
Oligurie	++	+++	+++
Hémorragies digestives	++	++	++
Anémie	variable en fonction des hémorragies		
Agranulocytose	-	-	-
Méthémoglobinémie	-	-	-

2 - Perturbations biologiques des intoxications aiguës.

	ANTIPYRINE	PYRAMIDON	PHENYLBUTAZONE
pH)	↗	↗	↗
) } →	en fait variable avec l'état d'encombrement pulmonaire propre à tout coma.		
pCO_2)	↗	↙	↙
Urée	↗	↗	↗
Glycémie	↗	↗	↗
Kaliémie	↙	↙	↙
Na et Cl	variables		
Prothrombinémie	↙	↙	↙
Ca	↙	↙	↙
Uricémie	?	↙	↙

3 - Toxicités aiguë et chronique comparées

	AIGUE			CHRONIQUE		
	antipyr.	Pyram.	Phénylb.	antipyr.	Pyram.	Phénylb.
Accidents cutanéomuqueux	+	++	±	+++	++	+
Hyperventilation	++	+++	++	+	+	±
Collapsus	+	+	±	-	-	-
Atteinte rénale : -fonctionnelle	+	++	+++			
- organique				-	-	+
Atteinte hépatique :						
- fonctionnelle	++	++	+++			
- organique				-	-	+
Troubles digestifs	++	++	++	+	+	++++
Tétanie	+++	++	+	-	-	-
Hémorragies	++	++	++	+	+	+++
Agranulocytose	-	-	-	-	+++	+
Anémie	-	-	-	-	+	+
Thrombopénie	-	-	-	-	++	++
Méthémoglobinémie	-	-	-	+	+	-
Perturbations ioniques	+++	+++	+++	-	-	-

La toxicité massive de ces drogues est donc bien particulière, n'ayant que peu de caractères communs avec la toxicité chronique.

Les malades présentèrent des troubles importants de la conscience , des lésions fonctionnelles hépatiques (hyperglycémie, hypo-prothrombinémie, floculations perturbées) et rénales ; ils furent agités secoués d'accès tétaniformes, en rapport avec l'excitation des centres et la chute de la calcémie : cette dernière dépendant de l'alcalose provoquée par l'hyperventilation pulmonaire.

Des hémorragies digestives contribuèrent à rendre le pronostic sérieux.

Enfin d'importantes perturbations hydriques et ioniques furent constatées.

oOo

CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES CONCERNANT LES INTOXICATIONS AIGUES

Le traitement des intoxications aiguës comporte :

Elimination du toxique	Exansuina-transfusion Epuration extra-rénale Alcalinisation par : bicarbonate de Na ou THAM
Correction des troubles biologiques	Potassium : en fonction des pertes urinaires de l'hypokaliémie et des signes à l'ECG Eau : en fonction de l'hypocalcémie et des troubles neuromusculaires Vit. Kl : en fonction des hémorragies et et au besoin de la chute du taux de prothrombine PPSB
Correction du collapsus	Sang perfusions noradrénaline ventilation assistée au besoin
Correction des troubles respiratoires	ventilation assistée désobstruction
Nutrition	Solutés glucosés hypertoniques en intraveineux

Ce traitement doit être énergique , faute d'antidote et rapidement mis en oeuvre, visant d'une part à éliminer le toxique et d'autre part à corriger les symptômes.

Le traitement des accidents thérapeutiques est en fait prophylactique et comporte en premier lieu la suppression du toxique.

oOo

C O N C L U S I O N

De notre étude de trois intoxications aiguës par les drogues dérivées de la pyrazolone (Antipyrine, Pyramidon, Phénylbutazone, nous pouvons déduire, qu'elles sont graves en particulier chez l'enfant.

Un peu à part, sont les accidents en cours de traitement, mais ils démontrent bien la toxicité de ces produits même à dose thérapeutique.

Nous pouvons ainsi proposer un schéma clinique commun, un pronostic de gravité commun et un schéma thérapeutique commun.

Nous pouvons retenir les points les plus importants du schéma clinique, desquels dépendent d'une part le pronostic immédiat, ce sont : les désordres neurovégétatifs, respiratoires, cardiovasculaires, hémorragiques, rénaux et biologiques ; d'autre part, le pronostic à distance, ce sont:les désordres hépatiques et rénaux.

Compte tenu de ces dangers il est nécessaire en l'absence d'antidote spécifique, d'envisager une élimination aussi rapide que possible du toxique.

L'exanguino-transfusion nous a toujours donné satisfaction. L'alcalinisation des milieux intérieurs facilite l'élimination rénale du toxique, mais

il n'est pas toujours possible d'utiliser les solutés bicarbonatés à cause des lésions fonctionnelles rénales. C'est pourquoi nous fondons de grands espoirs dans l'emploi d'un nouveau produit : le THAM, mais nous n'avons pas eu la possibilité de l'employer car ce produit n'était pas encore en notre possession.

Bien entendu il faut toujours associer le traitement symptomatique, la rééquilibration hydroionique, et la surveillance permanente.

oOo

Vu,le Président de Thèse :

M. M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - ALVAREZ W.C.
Chills and fever produced by amidopyrine
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. I94I, I6, 760.

2 - AMERIO A.
Pyramidone and water metabolism. Influence of pyramidone on diuresis.
Rass. Fisiopat. 2I, 25 (I949) et 2I, 308 (I949).

3 - ARON E.
Le rôle de la vitamine C. dans les ulcérations digestives médicamenteuses expérimentales et cliniques en particulier par la phénylbutazone Thérapie I958, XIII, I85-I90.

4 - ARON E.
La thérapeutique antiphlogistique
La Clinique 30-I2-I956.

5 - BACQ
Pharmacodynamie

6 - BALDENBERGER
Accidents thérapeutiques de la Phénylbutazone

7 - BASH H., SAINTON
Erythémie bulleuse à type d'érythème polymorphe par ingestion de cachets à l'antipyrine
Soc. Derm. et Syph. I935, p. 453.

8 - BAZZI U., MANZO F.
L'éliminazione urinaria di steroidici ormonici durante la somministrazione del fenilbutazone
Bol. Soc. It. Biol. Sper. 29, I953.

9 - BEIGLBOCK W., KAISER H.
Mecanisme d'action de la butazolidine (influence sur le T.T.H. et la V.S.)
Klin. Wschr. I5 Mars I956, 34, n° I9/20, 525-53I.

I0 - BELART W.
Examen des hémorragies dues à la phénylbutazone
Comm. au VIIIème Congrès int. du Rhum. (Genève) n° I04 - I953.

II - BENSTEAD J.G.
Décès de 2 malades traités par phénylbutazone
Brit. Med. Jour. I953, 4.8I2, p. 7II-I2.

I2 - BERNARD J., NAJEAN Y., BINET J.L.
Remarques sur l'agranulocytose provoquée par les dérivés du pyramidon
Thérapeutique Décembre I96I, p. 9I0-I2.

I3 - BERTHOUD E.
Influence de l'irgapyrine sur les fonctions rénales
Helvet. Med. Acata. I9, 428-32, Oct. I952.

I4 - BERSCHOFF E., OWMAN A.C.
Agranulocytosis following use of phénylbutazone
J.A.M.A. I953, I5I, 557-58.

I5 - BISHOP C., BEYER ANN. TALBOTT J.
Isotopie urie acid in gouty and rheumatoid arthritis patients treated with probenecid and phenylbutazone.

I6 - BONFILS S., HARDOUIN J.P., RICHIR C., LAMBLING A.
Lésions gastriques du rat blanc par administration de phénylbutazone.
Etude de quelques facteurs de protection.
Thérapie I958, I3, 3, 490-50I.

I7 - BORGLIN N.E., MAUSSON B.
Pyramidon et agranulocytose (Etude expérimentale après castration et administration d'oestrogènes).
Exerpta Medica I952, 5, 4, p. 507.

I8 - BORMANN G., WEGENER H.
A propos de l'action excitante centrale de la butazolidine
Klin. Wschr. I5 Mars I954, 32, n° II/I2, 264-65.

I9 - BRAUN R.N.
Crises végétatives graves avec aura de chaleur, sensation continue de chaleur et réaction neurotonique inconnue jusqu'à ce jour, au cours d'un Tt. par irgapyrine.
Wien. Klin. Wschr. 7-2-I958., 70, n° 6, I03-I05.

20 - BRINGO L.
Influence du pyramidon sur la diurèse des lapins privés de thalamus et de 4ème ventricule.
Arch. f. exper. pach. und pharmakol. I62, 5I (-20, I93I).

21 - BRODIE B.B., BERGER E.Y., AXELROD J., DUNNING, MARCELLE F., POROWSKA YETTA and STEELE J.M.
Use of acetyl 4 aminopyrine in messurement of total body water Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., I95I, 77, 794-798.

22 - BRODIE B.B., LOWMAN E.W., BURNS LEE P.R., CHENKIN T., GOLDMAN A., WEINER M., STEELE J.M.
Observations on the antirheumatic and physiologie effects of phenylbutazone in man and a method for its estimation in biological material J. Pnar. and Exp. Ther. I953, I09, 346-357.

23 - BRODIE B.B. and AXELROD J.
The fate of antipyrine - J. Pharm. and Experi. Ther. I950, 98, p. 97-I04.
And the fate of amidopyrine in man and methods for the estimation of aminopyrine and its métabolites in fisiological products.
J. Ph. and Exp. Ther. I950, 99, I7I-I84.

24 - BRUCK E., FEARNLEY M.E., MEANOCK I.
Relation entre les effets toxiques et thérapeutiques et la concentration. sanguine de la phénylbutazone
Lancet 225-28, 30-I-I954.

25 - BROWN E.A. Drug. induced disorders IIIu. bong. Int. All. I958, p. 269, Flammarion.

26 - BUERGER.
Medicinal Chemistry
Deuxième édition, page 34I.

27 - BURNS et COLL. The metabolic fate of phénylbutazone in man.
J.P.E.T. I955, II3, 48I.

28 - CALAMY J.
Phenylbutazone et goutte
Sem. Hôp. Paris 30, 289I (I954)
Conc. Med. Paris, 76, 4235 (I954).

29 - CHASSAGNE P., GEORGES JANET L.
Accidents thérapeutiques et intolérances médicamenteuses chez l'enfant.
La revue de Médecine, mrs. I96I, p. 223.

30 - COCOVINIS Constantin
La phénylbutazone ; étude métabolique, clinique et expérimentale des accidents digestifs ; essai pathogénique.
Mémoire pour le titre d'assistant étranger Paris I956.

3I - COSTE F., CHEVALLIER J.
Ictère dû à la phénylbutazone
Rev. Rhumat., 2I, 245-46, (I954).

32 - COSTE F., DELBARRE F., BOUREL M.
Etudes de quelques modifications biologiques produites par la phénylbutazone
Comm. au 8ème Cong. des Mal. Rhum. Genève I953.

33 - DAMESHEK W., COLMES A.
The effect of drugs in the production of agranulocytis with particular reference to amidopyrine hyperserinbility.
J. Clin. Investigation, I936, I5, 85-97.

34 - DECOURT J., GUILLAUMIN et BERTHOUX.
Tétanie avec alcalose et augmentation du K sérique sans hypocalcémie
Ch. Soc. Biol. I950, II4, P. 330.3I.

35 - DELFEL N.E., GRIFFIN A.C.
Liver nuclen acid incorporation of phosphorus in rats injected with phenylbutazone
Stanford Med. Bull., II, 65-68, I953.

36 - DEROBERT Léon
Intoxications et maladies professionnelles.
Collection Médico-Chirurgicale.
Edition Médicale Flammarion Paris P. I.033-I.036 f.

37 - DE SEZE, LEVERNIEUX.
Incidents et accidents de la phénylbutazone
Bull. et Mém. SMHP.
Séance du 6 Mars I953

38 - DEUTELMOSER P.
Hypersensibilité aux dérivés du pyramidon
Mediz. Klin. I95I, 9, p. 277.

39 - DIENEMANN G.
Un cas de mort par administration d'irgapyrine et néotehen
Munc. Med. Wschr., I3-2-52, 95, N° 7, 22I-22.

40 - DUPONT P., DUCKERT A., FABRE J.
Modifications du métabolisme électrolytique et des fonctions glomérulaires et tubulaires sous l'influence des dérivés pyrazolés irgapyrine et phénylbutazone
Hel. Med. Acta P. 528, I952.

4I - DREISBACK
Handbook of poisonning : diagnosis and treatment
Lange Medical Publications I959.

42 - ENGLEMAN E.P., KRUPP M.A., REINHART J.F.
Hepatitis following the ingestion of phenylbutazone
J. Am. Med. Ass., I56, 98-IOI (I954).

43 - ERLENMEYER H., BERGER E.
Uber immunchemische untersuchimgen in der pyrazolonreche
Arch. Exp. Path. Pharmak., I77, I66, I935.

44 - ESTIVALS Marcel
Hémorragies digestives au cours des traitements par la phénylbutazone
Thèse Bordeaux I960. Impr. N° 78, 9I I38.

45 - ETESS A.D., JACOBSON A.S.
Fatalyty due to agranulocytosis following use of phenylbutazone
J.A.M.A. I953, I5I, 8, 639-640.

46 - FABRE J., MACH R.S.
Action de l'irgapyrine sur les métabolismes du sel et de l'eau et sur les fonctions rénales.
Schw. Med. Woch., 8I, 473-77, mai I95I.

47 - FABRE J., FALBRIARD A.
Les oedèmes pyrazoliques. Comparaison des actions anti-diurétiques de la phénylbutazone et du pyramidon.
Sem. Hôp. I954, 30, 444-447.

48 - FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M.T.
Traitement d'urgences des intoxications
Edit. Doin Paris, I957, p. 259-60.

49 - FISHER J.H.
Fatal phenylbutazone hepatitis
Canad. Med. Ass. 83, I2II-I2, 3-I2-I960.

50 - FAZEKAS A.G., FAZEKAS I.G., RENGER B.
Effect of high pyramidon doses on the glutamic acid, oxaloacetic acid transaminase activity in serum.
Canad. J. Biochem. 38, 899-90I, Aug. 60.

5I - FRANDJI Claude
Accidents au cours de traitements par la phénylbutazone
Thèse Paris I954.

52 - GAILLARD L., DELPHIN D., CORNU P.
La sulfamethoxypiridazine en médecine infantile
Pédiatrie I960, I5, 5, 563-69.

53 - GARAT Juliette
Contribution du laboratoire au diagnostic rapide des intoxications par les poisons organiques.
Thèse aris I96I.

54 - GAUDIN G., KUZELL W.
Aspects cliniques et physiologiques de la phénylbutazone. Sa place dans le traitement des affections rhumatismales.
Sem. Hôp. 80 ; 4243-47, 30-I2-I953.

55 - GAULTIER M. et COLL. Intoxication par la phénylbutazone.
Bul. S.M. des H.P. 3 Mars I962.

56 - GOOLMANLAND GILMAN A.
Pharmacological basis of therapeutics
The Macmillan Edition New York, I958, p. 3I8.

57 - GRANINER L.W.
Untoward effects of phenylbutazone
J.A.M.A. I952, I50, I332.

58 - GRIXONI F.
Les erythèmes fixes médicamenteux
Rass. Med. Sarda, I949 I-2-30 in Anna. Derm. et Syph. I95I, 78 p. 228

59 - GUEGUEN
Traitement de la goutte par la phénylbutazone
Ligue contre le rhumatisme I953.

60 - GUTMAN, COLL.
A study of the inverse relationship between pKa and rate of renal excretion of phenylbutazone analogs in man and dogs.
Am. Jour. of Med. décembre I960, p. I0I7.

6I - HAARSCHEN M.A.
A propos d'allergie au pyramidon
Soc. Ped. Est. 5-7-I952.

62 - HALBERKMANN J., FRETWURST F.
Metabolic products of pyramidon and related compounds in man Ztschr. f. Physiol. Chem., I950, 285, 97-I27.

63 - HALE G.S., DE GRUSCHY G.C.
Aplastic anemia following the administration of phenylbutazone
Med. J. Auxt. 2 : I2, 449-53, septembre I960.

64 - HALPERN B.N., HOLTZER M.D.A., LIACOPOULOS M.D.P., MEYER M.D. et J.
Allergy by pyramidon.
The Journal of allergy janvier I958 page I, Vol. 23, n° I.

65 - HART F.D., JONHSON A.M.
Accidents de la butazolidine
Lancet I952, 263, 6734 p. 587.

66 - HENNING A., KUZELL W.C.
The Pharmacologic and clinical charasteristics of phenylbutazone.
Antibiotus and Chemother I953, 3, 634-644.

67 - HESS B.
Un cas de mort après Novalgine I.V.
Med. Klin. 24-3-I950. 45, n° I2, 37I-72.

68 - HILLEMAND, COCOVINIS C.
Accidents digestifs de la phénylbutazone
Arch. Mal. App. Dig. I956 n° 4, 3I3-35.

69 - HUFFMAN E.R., WILSON G.M., SMYTH C.J,
Metabolic effect of phenylbutazone in gouty and nougouty arthritis
Ann. Rheumat. Dis. I3, 3I7-23 (I954)

70 - JAUSCH. H., WOLKART N.
Zur tödlichen pyramidon-vergiftung in kleinkind
Arch. f. Toxi. I954, I5, I.

7I - JEANDET J., LESTRADET H.
L'hyperlactacidémie cause probable de l'hyper-uricémie dans la glycogénèse hépatique
Rev. Franç. étud. Clin. et Biol. I96I, 6, 7I.

72 - JOHNSON H.P., ENGLEMAN E.P., FORSHAM P.H.
Effects of phenylbutazone in gout
New England J. Med. 250, 665-70 (I954).

73 - KERSLEY G.D., WATSON D.
Butazolidin and salt excretion
Lancet 264, 95-96, I953.

74 - KOCH R.
Toxicologie du pyramidon
Med. Klin. 26-5-50 n° 2I, 66I-65.

75 - KRAUCHER G.K.
Une contribution sur l'hypersensibilité pour les dérivés du pyrazol.
Med. Klin. I7-II-50, 45, n° 46, I473-74.

76 - KROHS W., OTTO H.
Pyrazolone und diox opyrazolidine
Edit. Bamtor. Aulemdorf im urtemberg I96I.

77 - KRUSKEMPER H.L. MARSCH A.
Uber die antithyreoidale wirkimg von pyrazolderivaten
Klin. Wschr. 33, 285, (I955).

78 - LATTERMANN H.O.
Influence sur la mortalité après des doses mortelles d'antipyrine du cardiazol et du véritol.
Thèse Leipzig I940, n° 73.

79 - LEONARD J.C.
Toxic effects of phenylbutazone with special reference to disorders of the blood
Brit. M.J. I953, I, I3II-I3.

80 - LEROY, STEINBERG G., BOHRED H.G.
Agranulocytosis following use of phenylbutazone
J.A.M.A. I953, I52, 33-36.

8I - LEVERNIEUX J.
Phénylbutazone et goutte
Arch. Hosp. 26, I85-86, (I954)

82 - LEVY M., SICHERE R.M.
Action de la phénylbutazone sur l'acide urique plasmatique et globulaire. Relations avec les phénomènes cliniques
Rev. du Rhum. mars I955, 22, n° 3, 225-33.

83 - LEVY M., SICHERE R.M.
Fréquence de l'atteinte rénale au cours des traitements par la phén ylbutazone.
Soc. de Path. rénale, Séance du ?I mars I955.

84 - LION M.
Prévention par l'acide ascorbique des accidents dus à la phénylbutazone.
Thèse Paris I959.

85 - LOMEO G., TOMMASELLI A.
Uber die schutzwirkung einsiger pyrazolderivate bei experimentellem histaminshock
Zschr. Naturforsch I26, 678-80 (I947)

86 - LUCHERINI T., CEUHI E., NATALE P.
Ittero in corso di terapia butazolidinica
Gaz. intern. Med. Chir. 59, 2I, (I954).

87 - MALIGNON René.
Accidents de la phénylbutazone
Thèse Med. Toulouse I957.

88 - MARTEAU Jacques
Tentative de protection de la muqueuse gastrique contre les effets de la phénylbutazone. Essais chez le rat blanc.
Thèse Paris I958.

89 - MASON R.M.
Effect of phenylbutazone on uric acid metabolism
Brit. Med. J. I954, I, 788-I2.

90 - NEUGHINI G., BENDA N.
L'evoluzione istopatologica del fegato nella intossicazione da fenilbutazone: un caso studiato con puntorebiopsie ripetute
Il policlinico 6I, 7I5-22 (I954).

9I - MERLE
Encyclopédie M.C. I6. 037.

92 - NASILOWSKI W.
Intoxication mortelle de petits enfants par des préparations à base de pyramidon.
Polski Tygod. Lok. I96I, I6, n° 26, I002-06.

93 - NEIMANN N., LASCOMBES G., SUTY R.
Les intoxications en pratique pédiatrique
Rev. Med. Nancy novembre I959, 80 : I0I4-28.

94 - O'BRIEN D.J., STOREY G.
Death from hypersensitivity due to phenylbutazone
Bri. Med. J., I954, I, 792-94.

95 - PEISS C., HALL N.V.E., FIELD J.
Influence of antipyrine on respiration, glycolysis and cholinesterase activity in rat brain
Am. J. Physio. I57, 287 (I949)

96 - PETIT R., HERBAUT M.
Intoxication accidentelle d'un enfant de I5 mois par la butazolidine. Guérison par exanguino-transfusion
Presse Méd. 62, I546 (I954).

97 - PLICHET A.
Intoxication par l'antipyrine
4ème prat. medicochir. T. I p. 549, Masson et Cie Edit. I953.

98 - RAVINA A., PESTEL M., POUS B., REBOUL R.
Action antithermique de la phénylbutazone
Bull. et mem. SMHP séance du 2-I0-I953.

99 - RAWLS W.B.
Neutropenia during amidopyrine medication (two case)
Am. J. M. Sc. I934, I87, 837.

I00 - RICE H.M.
Death due to butazolidin
Lancet 264, I92, (I953)

I0I - ROSENHEIM, MOULTON ;
Sensitivity réactions to drng. Masson.

I02 - SALBREUX
Action de la phénylbutazone dans le traitement de la maladie de Bouillaud
Thèse Paris I957.

I03 - SCHAPOSNICK F., DE FABO J.C., GUTIERREZ A.
Variations de l'uricémie et de l'uricosurie durant l'incorporation de phénylbutazone
Prensa Med. Argentina. 3 Fév. I956, 43, n° 5, 428-32.

I04 - SCHERF D.
Le pyramidon et le métab. de l'eau
Klin. Whschr. I0, IIIO-I4, Juin I93I.

I05 - SIGG K.
Renforcement de l'action des anti-coagulants par la phénylbutazone
Schweizerishe Medizinische Wochenschrift 20 Octobre I956.

I06 - SIGUIER F., ZARA M., PERTES L., CHIMENE H., LAGNE G.
Accidents digestifs graves dus à la phénylbutazone
Sem. Hôp. 20 Novembre I953, 7I, 3659-66.

I07 - SOBERMANN R., BRODIE B.B., LEVY, BETTY B., AXELROD J., HOLLANDER VAND, STEELE J.M.
The use of antipyrine in the measurement of total body water in man
J. Biol. Chem. I949, I79, 3I-42.

I08 - SOMMER E.M., BATTERMAN R.C.
Uricosuric effects of sodium gentisate, sodium salicylate acid phenylbutazone in man.
Fed. Proc. I3, 407 (I954).

I09 - STEPHENS C., JEOMAN E.E., HOLBROOK W.P., HILL D.F., GOODWIN W.L.
Benefits and toxicity of phénylbutazone
J.A.M.A. I952, I50, I084.

II0 - STROBEL
The therapy use of superficial thrombophlebitis with phydroxyphenylbutazone and its effects of blood coagulation
Arzneimittelforshung I0, 497-50, July 60.

III - STROUN GUTTIERES L.R.
Toxicité de la phénylbutazone pour le rein
Thèse Paris I956.

II2 - TALBOTT J.M.
Gout and gouty arthristis
I vol. : Grune et STratton
Edit. New York I953.

II3 - TZANCK et SIDI
Dermite pigmentaire au pyramidon,
Soc. Frse. Derm. et Syph. I2-I2-I946.

II4 - VAN ERCKELENS K.
Un cas d'empoisonnement mortel par le pyramidon après administration rectale.
Deut. Seit. f. di ges. Geruht. Med., I949, 39-5, p. 469.

II5 - WIHELMIR G.
Action pharmacologique de l'irgapyrine, une nouvelle préparation de la série pyrazolique
Schw. Med. Wchs. 79, 577-82, Juin I949.

II6 - WILKINSON E.L., BROWN H.
The effect of butazolidine on water and electrolyte excretion
A.J.M.S. I953, 225, I53-58.

II7 - WOITIER F., SALBREUX R.
Toxicité et tolérance de la phénylbutazone chez l'enfant
Le nourrisson I958, n° 4, p. I39.

II8 - YU T.F., SCROTA J.H., GUTMAN A.B.
Effect of phénylbutazone on renal clearance of urate and other discrete renal functions in gouty sugjects
J. Clin. Investigation
I953, 32, II2I-32.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90